



Forskning tar tid

DEBATT

ANDERS WAAGE

E-post: anders.waage@stolav.no

Anders Waage er overlege ved Avdeling for blodsykdommer, St. Olavs hospital og professor 2 ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt økonomisk støtte til følgeforskning i biobank fra Felles forskningsutvalg, Helse MidtNorge/Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Dette var en nøytral tildeling uten påvirkning av innholdet i forskningen.

ANDERS SUNDAN

Anders Sundan er professor ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tellekanter, raske resultater og publikasjoner er ikke alltid det viktigste.

Familiær erythrocytose er sjelden, men ble velkjent etter publisering av forskning på et 20-talls familier. En av disse ble beskrevet i Norge i 1983 (1). Det var klart at det var en dominant, autosomal arvegang i familien, men utover dette var det med datidens metoder ikke mulig å finne årsaken til erythrocytosen.

I 1996 ble det publisert en studie om en finsk familie med 29 medlemmer som hadde hemoglobinverdi over 20 g/dl (2). De affiserte medlemmene hadde en aktiverende mutasjon i genet for erythropoietinreseptor (EPOR). Dette innebærer at reseptoren signaliserer hele tiden, selv om erythropoietin (epo) ikke er til stede. Et bemerkelsesverdig trekk ved denne historien er at indeksskasus hadde 22 g/dl i Hb og var en kjent skiløper på 1960–70-tallet med flere gull i VM og OL i langrenn. Med en internasjonal publisasjon i ryggen hadde han usedvanlig god dokumentasjon på at han hadde en genetisk årsak til sin erythrocytose. I dag hadde han likevel fått startnekt i verdenscupen i langrenn, og medisinsk sakkyndig ville fått en vanskelig sak på bordet.

Ny interesse

Historien om langrennsløperen gjorde at interessen for den norske familien våknet igjen. Sekvensering av erythropoietinreseptor fra familiemedlemmer dannet grunnlag for en masteroppgave ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet i 1997 (3). Funnene var helt normale, og forklaringen i den aktuelle familien måtte være en annen enn i det finske tilfellet.

Prosjektet tok da en ny pause på seks år før vi begynte et samarbeid med Radek Skoda ved Universitetet i Basel. Det ble klart at de affiserte individene hadde forhøyet nivå av erythropoietin i serum. Dette var det motsatte av det som ble funnet i 1983, og endret fokus

for de videre undersøkelserne. I andre familier i denne kategorien hadde man funnet en mutasjon i signalveien som registrerer oksygennivået i blod. Det vil si at kroppen feilaktig registrerer for lave oksygennivåer, og dette stimulerer til økt produksjon av erythropoietin. Denne signalveien var imidlertid normal hos vår familie.

Overraskelsen var stor når det etter genomvid koblingsanalyse ble funnet en mutasjon i genet for erythropoietin som stemte perfekt. Alle affiserte og ingen uaffiserte hadde en heterozygot enkel delesjon av en base i signalsekvensen i *EPO*-genet. Dette var et nytt og interessant funn, og undersøkelsene kunne ha stoppet her. Det var sannsynlig at mutasjonen forskjøv leserammen slik at *EPO*-genet ble ikke-kodende. Men hvordan i all verden kunne et ikke-kodende *EPO*-gen forklare høye erythropoietinverdier? Funnet var et paradoks som trengte en forklaring, men det var ikke lett å se veien videre. Prosjektet tok en ny pause på fem år.

Nye metoder

I løpet av denne tiden kom metoden Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR). Den gir mulighet til å forandre gener, og åpnet for detaljert genredigering og muligheten til å eksperimentelt prøve ut den funksjonelle effekten av endringer i DNA. Gruppen i Basel introduserte delesjonen i en erythropoietinproduserende cellelinje, og fant at disse cellene laget 8–10 ganger mer erythropoietin. Den godt skjulte mekanismen er en ny forklaring på familiær erythrocytose, og ble beskrevet i *New England Journal of Medicine* i mars i år (4).

Studien har to vesentlige funn. Det første er påvisningen av den nye mutasjonen i *EPO*-genet som forårsaker høy Hb. En slik entydig sammenheng mellom genotype og fenotype er alltid interessant. Det andre funnet, som er en mye vanskeligere oppgave å løse, er hvordan denne mutasjonen fører til økt Hb-verdi. Dette ble sannsynliggjort ved eksperimentelle studier. Funnet har også overføringsverdi, og kan gi idé til forklaring av mutasjoner som gir uventete resultater ved andre sykdommer.

35 år med forskning

Det tok 25 år å påvise mutasjonen, og ytterligere ti år å finne ut hvordan en *EPO*-mutasjon som gir tap av funksjon, kunne føre til økt funksjon. Dette langvarige prosjektet kunne bare blitt gjennomført gjennom en utholdende interesse og nysgjerrighet, en langsam modning og innsirkling av problemstillingen, og ikke minst venting på de riktige metodene.

Forskningen har vært en reise gjennom medisinsk og molekylærbiologisk teknologit utvikling. I 1983 ble det brukt metoder som var avanserte for sin tid – for eksempel måling av erythropoietinaktivitet i serum ved stimulering av cellekulturer og injeksjon av serum i hypoksiske mus. Det var imidlertid ikke mulig å løse dette problemet med daværende metoder uten DNA-sekvensering og eksperimentell uttesting av konsekvensene av mutasjonen (det siste ble ikke fullt tilgjengelig før i 2015). Og underveis var vi også innom en finsk skiløper.

Historien maner til ettertanke om hvorledes forskning blir til, og ikke minst hvor lang tid det kan ta. Tellekanter, raske resultater og publikasjoner må ikke være eneste incitament til å forske.

LITTERATUR:

1. Ly B, Meberg A, Kanelønning K et al. Dominant familial erythrocytosis with low plasma erythropoietin activity: studies on four cases. *Scand J Haematol* 1983; 30: 11 - 7.
2. de la Chapelle A, Träskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 4495 - 9. [PubMed][CrossRef]

3. Torgersen ML. Kartlegging av genetiske forandringer i erythropoietins signalsystem ved familiær primær polycytemi. Hovedfagsoppgave. Trondheim: Kjemisk institutt, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 1997.
 4. Zmajkovic J, Lundberg P, Nienhold R et al. A gain-of-function mutation in EPO in familial erythrocytosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 924 - 30. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 21. august 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0436

Mottatt 19.5.2018, første revisjon innsendt 12.6.2018, godkjent 25.6.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no